

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

The use of tyrosine kinase inhibitors in the second line treatment of patients with chronic myeloid leukemia

Aleksander B. Skotnicki, Tomasz Sacha, Kajetana Foryciarz

Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Imatynib (IM) dzięki swojej dużej skuteczności stał się lekiem pierwszego wyboru w terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML). Istnieje jednak duża grupa chorych wymagających w toku leczenia zwiększenia jego początkowej dawki lub zmiany terapii. Oporność na IM doprowadziła do opracowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji. Zwiększenie dawki IM lub TKI II generacji wykorzystuje się w celu przełamania oporności na leczenie. W podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia II rzutu — zarówno u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź suboptymalną, jak i w przypadku niepowodzenia leczenia — należy brać pod uwagę przestrzeganie zaleceń przez pacjenta, typ oporności oraz jej przyczyny. Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) w leczeniu II linii stosuje się u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej, po próbie leczenia TKI II generacji, lub u chorych opornych na leczenie i z obecnością mutacji T315I.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, leczenie drugiej linii, inhibitory kinazy tyrozynowej

Hematologia 2010; 1, 3: 229–238

Abstract

Due to its high efficacy, imatinib (IM) has become the treatment of choice for patients with chronic myeloid leukemia (CML). However, there is still a substantial group of patients who need higher doses of IM or alternative therapy. The resistance to IM led to development of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (TKI). Higher doses of IM or 2nd generation TKI are used to overcome the resistance to therapy. There are several factors that need to be considered in the treatment choice decision making process in IM-resistant patients, who failed or achieved only suboptimal response, such as compliance and the type of underlying mechanism of resistance. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is used currently as subsequent treatment line in patients who failed therapy with 2nd generation TKI and progressed to accelerated or blastic phase of CML as well as in patients carrying the T315I mutation.

Key words: chronic myeloid leukemia, second line therapy, tyrosine kinase inhibitors

Hematologia 2010; 1, 3: 229–238

Wprowadzenie

Najważniejszym odkryciem dla poznania mechanizmów wiodących do powstania i rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) było wykrycie skróconego chromosomu 22 pary (Ph, *Philadelphia chromosome*), występującego u ponad 90% chorych [1]. Dalsze badania na poziomie molekularnym ujawniły, że u podłoża jego powstania leży translokacja genomowa *BCR-ABL1* [2], której wynikiem jest powstanie białka BCR-ABL1 o aktywności kinazy tyrozynowej [3]. Później potwierdzono związek między jego aktywnością a powstaniem i rozwojem CML [4, 5]. W 1996 roku zaobserwowano, że zablokowanie aktywności tego enzymu wywoływało możliwość nasilenia apoptozy komórek białaczkowych swoistym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) BCR-ABL1 [6]. Obserwacje te stały się podstawą rozpoczęcia w 1998 roku badań klinicznych [7, 8], które doprowadziły do rejestracji pierwszego TKI — imatynibu (IM, *imatinib*), który rozpoczął w onkologii erę tak zwanej terapii celowanej.

Imatynib jest lekiem pierwszego wyboru w terapii CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). Mimo dużej skuteczności leczenia istnieje grupa pacjentów, którzy nie odpowiadają w sposób optymalny na stosowaną terapię. W badaniu IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*), w którym porównywano wyniki leczenia IM z terapią interferonem α (IFN- α) w połączeniu z arabinocydem cytozyny (Ara-C) u wcześniej nieleczonych chorych z CML, wykazano, że w pierwszym roku leczenia około 30% chorych nie uzyskuje całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) [9]. W ciągu kolejnych 5 lat obserwacji u około 10% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, w tym u około 10%, u których uprzednio uzyskano CCyR [10]. Choroba resztkowa na poziomie molekularnym była wykrywalna u większości chorych uzyskujących CCyR [11], ponadto nawet osiągnięcie całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMoIR, *complete molecular response*) nie oznaczało pełnego wyeliminowania komórek Ph(+), ponieważ po odstawieniu IM u około połowy pacjentów z trwającą ponad 2 lata CMoIR dochodzi do nawrotu molekularnego choroby [12]. Świadczy to o występowaniu oporności na leczenie u pewnej grupy chorych.

Aktualne kryteria odpowiedzi na leczenie IM

Celem leczenia CML jest osiągnięcie jak największej redukcji liczby komórek białaczkowych.

Odzwierciedleniem stopnia tej redukcji są poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie TKI. Niezwykle ważnym parametrem oceniającym skuteczność leczenia jest również czas, jaki upływa od jego wdrożenia do osiągnięcia poszczególnych rodzajów odpowiedzi [13]. Pozwala to na odpowiednio wcześnie zastosowanie innego leczenia, z procedurą allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) włącznie.

Kryteria odpowiedzi zalecane przez ekspertów Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) dotyczą chorych będących w CP, którzy otrzymują IM od chwili rozpoznania (tab. 1). Optymalna odpowiedź na leczenie IM jest równoznaczna z osiągnięciem całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*) i przynajmniej mniejszej — 65% lub mniej komórek Ph(+) — odpowiedzi cytogenetycznej (mCyR, *minor cytogenetic response*) przed upływem 3 miesięcy od chwili rozpoznania [13], przynajmniej częściowej — 35% lub mniej komórek Ph(+) — odpowiedzi cytogenetycznej (PCyR, *partial cytogenetic response*) do 6 miesięcy, CCyR — do 12 miesięcy, natomiast większej ($\leq 0,1\%$ stosunku *BCR-ABL1* do *ABL1* w skali międzynarodowej) remisji molekularnej (MMoIR, *major molecular response*) do 18 miesięcy od rozpoznania i rozpoczęcia leczenia IM.

Poziom transkryptu genu *BCR-ABL1* u osoby optymalnie odpowiadającej na leczenie IM powinien wskazywać na stabilną MMoIR lub zmniejszać się w systematycznie wykonywanych kolejnych badaniach ilościowych metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*). U chorych, u których nie uzyskano określonej w kryteriach ELN odpowiedzi na leczenie w zaplanowanym czasie rozpoznaje się oporność pierwotną, u tych zaś, którzy utracili pierwotnie uzyskaną odpowiedź na leczenie, rozpoznawana jest oporność wtórna.

Znaczenie odpowiedzi suboptymalnej dla decyzji o wyborze dalszego leczenia

W raporcie z ośrodka *Hammersmith*, dotyczącym dużej grupy chorych ($n = 224$), potwierdzono znaczenie rokownicze stosowanych uprzednio kryteriów ELN odpowiedzi optymalnej i suboptymalnej [14]. Pacjenci, którzy w 6. i 12. miesiącu osiągnęli jedynie odpowiedź suboptymalną, mieli wyraźnie gorsze rokowanie niż uzyskujący w tym samym czasie odpowiedź optymalną. Równocześnie stwierdzono, że u chorych, którzy osiągnęli MMoIR w 12. lub 18. miesiącu, istniało znacząco niższe ryzyko

Tabela 1. Definicje odpowiedzi na leczenie imatynibem w dawce 400 mg na dobę u uprzednio nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką szpikową we wczesnej fazie przewlekłej (źródło: [13])**Table 1.** Definition of response to imatinib at a dose of 400 mg/d for previously untreated patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase (source: [13])

Czas od rozpoznania (miesiące)*	Odpowiedź optymalna	Odpowiedź suboptymalna	Brak odpowiedzi na leczenie	Warunki ostrzeżenia
0	N/A	N/A	N/A	Wysokie ryzyko, CCA w komórkach Ph(+)
3	CHR i przynajmniej mCyR	Brak CyR	Brak CHR	N/A
6	Przynajmniej PCyR	Mniej niż PCyR	Brak CyR	N/A
12	CCyR	PCyR	Mniej niż PCyR	Mniej niż MMolR
18	MMolR	Brak MMolR	Mniej niż CCyR	N/A
Kiedykolwiek	Stabilna lub pogłębiająca się MMolR	Utrata MMolR, wystąpienie mutacji	Utrata CHR lub CCyR, wystąpienie mutacji, CCA w komórkach Ph(+)	Jakikolwiek wzrost ilości transkryptu w komórkach Ph(-)

*Według niektórych autorów interpretowany jako czas od rozpoczęcia leczenia imatynibem; N/A (*not applicable*) — nie dotyczy; CHR (*complete hematological response*) — całkowita remisja hematologiczna; CyR (*cytogenetic response*) — odpowiedź cytogenetyczna, Ph(+) < 95%; mCyR (*minor cytogenetic response*) — mniejsza odpowiedź cytogenetyczna, Ph(+) ≤ 65%; PCyR (*partial cytogenetic response*) — częściowa odpowiedź cytogenetyczna, Ph(+) 1–35%; CCyR (*complete cytogenetic response*) — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MMolR (*major molecular response*) — większa odpowiedź molekularna; CCA (*clonal chromosome abnormalities*) — klonalne zaburzenia cytogenetyczne; Ph — *Philadelphia*

późniejszej utraty CCyR w porównaniu z grupą pacjentów, która nie uzyskała w tym czasie tak dobrej odpowiedzi [15]. Podobne rezultaty uzyskano, analizując wyniki chorych z odpowiedzią suboptymalną, leczonych w ramach grupy GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie e Matologiche dell'Adulto*) [16]. Zgadza się to także z wnioskami z wcześniejszych doniesień o gorszym rokowaniu pacjentów uzyskujących jedynie odpowiedź suboptymalną [17].

Według ekspertów ELN, chorzy z suboptymalną odpowiedzią na leczenie mogą wciąż odnieść istotną, długotrwałą korzyść z kontynuacji dotychczasowej terapii, ale mają zmniejszone szanse na uzyskanie odpowiedzi optymalnej i dlatego powinni kwalifikować się do innego rodzaju terapii [13]. Jednocześnie wskazuje się, że odpowiedź suboptymalna jest stanem przejściowym, który może zakończyć się osiągnięciem odpowiedzi optymalnej lub spełnieniem kryteriów oporności, dlatego chorzy, u których stwierdzono suboptymalną odpowiedź na leczenie IM w dawce wyjściowej, powinni podlegać szczególnie starannej ocenie w celu rozważenia najkorzystniejszej dla nich terapii.

W opinii autorów przy podejmowaniu decyzji o wyborze dalszego leczenia, zważywszy na równowagę kontynuowania terapii IM w dawce 400 mg na dobę i wypróbowania zwiększonych dawek IM lub zmiany leczenia na TKI II generacji, bardzo pomocne może być określenie stężenia IM w surowicy krwi. Wysokie stężenie IM podczas dawkowania 400 mg na dobę sugerowałoby zmianę leczenia na TKI II generacji zamiast zwiększenia dawki IM.

Powyższy sposób może ograniczyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, spowodowanych bardzo wysokim stężeniem IM w surowicy krwi.

Przyczyny nieskuteczności leczenia IM

Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leku stanowi niebagatelny problem w ocenie skuteczności IM i należy brać go zawsze pod uwagę u chorych wykazujących oporność wtórną oraz — zwłaszcza — pierwotną. Stopień stosowania zaleceń lekarskich może się zmniejszać w związku z koniecznością przyjmowania leku jeden lub więcej razy w ciągu doby. Już tylko ten fakt może obniżyć go nawet o około 10% [18]. Średni wskaźnik przestrzegania właściwego dawkowania IM wynosi około 70% [19].

W ocenie przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leku mogą pomóc pomiary stężenia IM w osoczu. Analiza takich pomiarów, przeprowadzona w ramach badania IRIS, ujawniła znaczącą korelację między uzyskaną CCyR i MMolR a stężeniem IM wyższym niż 1000 ng/ml [20].

Oznaczanie stężenia IM w surowicy krwi odgrywa wprawdzie ograniczoną rolę w przewidywaniu odpowiedzi, jednak według doświadczenia autorów nie sposób przecenić znaczenia tego badania w bieżącej obiektywnej ocenie przestrzegania zaleceń, a porównanie z wynikami badań molekularnych w regularnych odstępach czasu pozwala na indywidualne ustalenie optymalnego stężenia leku u danego chorego.

Mechanizmy oporności na leczenie IM

Wkrótce po upowszechnieniu stosowania IM pojawiły się obserwacje dotyczące występowania oporności na ten lek [21, 22]. Imatynib, podobnie jak inne leki przyjmowane doustnie, podlega różnicowanemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym i metabolizmowi w wątrobie, interakcjom z innymi przyjmowanymi lekami i pokarmami, różnemu wiązaniu przez białka osocza, zróżnicowanej aktywności mechanizmów transportu leku do i na zewnątrz komórki oraz enzymatycznej inaktywacji i zmianom ekspresji lub mutacji docelowego genu.

Oporność na IM mogą także wywoływać zaburzenia apoptozy i procesów naprawczych komórek, a także uaktywnienie niezależnych od *BCR-ABL1* dróg przekazywania sygnałów komórkowych [23]. Do molekularnych przyczyn oporności należą ewolucja klonalna choroby, mutacje punktowe *ABL1*, nadmierna ekspresja białka *BCR-ABL1* oraz zaburzenia niezależne od genu *BCR-ABL1*, takie jak niewielka aktywność białek transportujących IM do komórki [24, 25], duża aktywność pompy usuwającej leki z komórek [26] i zwiększona ekspresja kinaz z grupy zależnych od rodziny Src (Sfk, *Src family of tyrosine kinases*) [27].

Wystąpienie mutacji *ABL1* stanowi dość częstą przyczynę oporności wtórnej u pacjentów w bardziej zaawansowanych fazach choroby [28], także nieleczonych wcześniej za pomocą TKI [29]. Rzadko natomiast występują one w chwili rozpoznania lub we wczesnych stadiach CML. Pacjenci, u których wykryto dużą aktywność białka hOCT1 (*human organic cation transporter-1*), dostarczającego aktywnie IM do komórek, mają istotnie większą szansę osiągnięcia CCyR i MMoR [25]. Dotyczy to jednak chorych otrzymujących IM w dobowej dawce 400 mg. Powyższe różnice nie występują u chorych leczonych dawką 600 lub 800 mg na dobę. Nilotynib i dazatynib, czyli TKI II generacji, nie są transportowane do wnętrza komórek przy udziale hOCT1 [30, 31]. Dlatego wykrycie niewielkiej aktywności tego białka może mieć znaczenie przy wyborze dalszego leczenia, jednak mała, jak dotąd, ilość danych nie pozwoliła sformułować zaleceń opartych na analizie tego parametru.

W przebiegu progresji CML podczas leczenia IM, a także u chorych opornych na nilotynib, wykrywano zwiększoną ekspresję kinazy LYN zależnej od rodziny kinaz Src [23, 32, 33]. Zastosowanie „podwójnych” inhibitorów kinaz *ABL1* i Src stwarza szansę ich zablokowania, a tym samym przełamania oporności na IM lub nilotynib.

Zastosowanie TKI II generacji w leczeniu CML odpornej na IM

Dazatynib jest TKI II generacji, wywierającym hamujący wpływ na kinazę *ABL1*, c-KIT, receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) i kinazy z rodziny Src, blokując fosforylację białek zależnych od tych kinaz. W odróżnieniu od IM i nilotynibu, przyłącza się zarówno do aktywnej, jak i nieaktywnej konformacji kinazy *ABL1*. W badaniach *in vitro* jego hamujący wpływ na kinazę *ABL1* jest około 325-krotnie silniejszy od wpływu IM [34]. Podobnie jak inne TKI, dazatynib nie eliminuje komórek macierzystych pozostających w „uśpieniu” [23]. Przełamuje natomiast oporność związaną z większością mutacji *ABL1*, z wyjątkiem mutacji T315I/A, F317L i V299L [35].

W badaniach I fazy u chorych będących w CP i opornych na IM ustalono dawkę dazatynibu $2 \times \times 70$ mg na dobę jako odpowiednią dla tej grupy pacjentów [36]. W randomizowanym badaniu III fazy udowodniono jednak, że podobną skuteczność i znacznie mniejszą toksyczność można uzyskać po zastosowaniu jednorazowej dawki dobowej, wynoszącej 100 mg [37]. Z tego powodu jest to dawka obecnie zalecana w leczeniu chorych będących w CP, co należy mieć na uwadze, analizując dane dotyczące częstości i ciężkości działań niepożądanych.

W publikacji przedstawiającej wyniki kontynuacji leczenia w cytowanym wyżej badaniu [37] skuteczność leczenia oceniono u 662 chorych; okres obserwacji przekraczał 2 lata [38]. Wśród 166 pacjentów otrzymujących 100 mg na dobę dazatynibu większość wykazywała oporność na IM. W wyniku leczenia II rzutu dazatynibem uzyskano 92-procentową CHR i 50-procentową CCyR. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną osiągnęto średnio po 13 tygodniach leczenia, a po 2 latach obserwacji utrzymywała się ona u 89% chorych. W tym okresie obserwacji przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression free survival*), definiowane jako rozwój fazy akceleracji (AP, *accelerated phase*) lub kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*), utrata mCyR lub CHR albo wzrost leukocytozy, wynosiło 80%, a całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) — 91% [38]. Po 3 latach obserwacji PFS wynosił 73%, a OS — 87% [39].

Innym zarejestrowanym TKI II generacji jest nilotynib. Podobnie jak IM, cząsteczka ta przyłącza się do nieaktywnej konformacji kinazy *ABL1*, blokując ją około 30-krotnie silniej, a także wykazuje porównywalną do IM aktywność w blokowaniu kinaz c-KIT i PDGFR [40]. Podobnie jak dazatynib, nilotynib nie jest w stanie wyeliminować białacz-

kowych komórek macierzystych pozostających w „uśpieniu” [23]. Nilotynib przełamuje oporność związaną z występowaniem większości mutacji kinazy ABL1, za wyjątkiem T315I, Y253H/F, E255V/K i F359V [35]. Skuteczność terapii tym lekiem, oceniana po 2 latach trwania badania II fazy u 321 chorych będących w CP i w 70% opornych na IM (72% z nich otrzymywało ≥ 600 mg/d. IM), wykazała CHR u 94%, mCyR u 59% i CCyR u 44% chorych oraz PFS na poziomie 64% i OS 88% [41].

Kolejnym TKI II generacji, blokującym kinazę ABL1 oraz kinazy z rodziny Src, jest bosutynib. Lek ten nie wykazuje aktywności przeciwko kinazom tyrozynowym PDGFR, czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) oraz insulino-podobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). W badaniu I i II fazy oceniono 299 chorych będących w CP, w większości opornych (72%) na IM w dawce 400 mg na dobę lub większej. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 16,5 miesiąca [42] zastosowanie bosutynibu w dawce 500 mg na dobę pozwoliło uzyskać CHR u 78% chorych, CCyR — u 89 spośród 192 dostępnych analizie (46%), a MMoR — u 76 spośród 156 ocenionych pacjentów (49%).

Działania niepożądane w trakcie leczenia TKI II generacji

Występowanie działań niepożądanych może istotnie wpływać na skuteczność leczenia II rzutu. Niejednokrotnie są one powodem przerw w leczeniu, zmniejszenia dawek leków lub całkowitego ich odstawienia. W grupie chorych otrzymujących 100 mg na dobę dasatynibu 11% osób przerwało leczenie ze względu na toksyczność, 62% musiało czasowo odstawić lek, a 39% zmniejszyć jego dawkę [38].

Częstość występowania wysięków opłucnowych w nasileniu 3. i 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) u chorych otrzymujących 100 mg na dobę dasatynibu, oceniana przez różnych autorów, wynosi 2% [38, 43]. Małopłytkowość i neutropenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 23% i 35% leczonych chorych [38].

Wśród chorych otrzymujących 2×400 mg na dobę nilotynibu 10% przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, a u 27% leczonych chorych zmniejszono dawkę. Niepożądane objawy kliniczne, takie jak: zaczerwienienie lub świąd skóry, nudności, wymioty, osłabienie, bóle głowy, biegunki i zaparcia w 3. i 4. stopniu nasilenia według WHO występowały u 2% pacjentów. Jeszcze częściej pojawiały się zaburzenia biochemiczne, w tym wzrost stężenia lipazy, hipofosfatemia i hiperglikemia od-

powiednio u 18%, 17% i 12% leczonych chorych. Małopłytkowość i neutropenie 3. i 4. stopnia obserwowano odpowiednio u 30% i 31% chorych [44]. Nilotynib wykazuje minimalną nietolerancję krzyżową z IM w zakresie pozahematologicznych działań niepożądanych, które w 2. stopniu nasilenia według WHO wystąpiły u 3 chorych, a w stopniach 3. i 4. — tylko u 1 pacjenta spośród 72, którzy odstawili IM z powodu toksyczności [44]. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, należy bezwzględnie przestrzegać zaleceń dotyczących przyjmowania nilotynibu z zachowaniem około 2-godzinnego odstępu po posiłku i wstrzymania się od posiłku przez godzinę po przyjęciu leku.

Neutropenia i małopłytkowość są często powodami czasowego odstawienia leczenia, a niejednokrotnie zmniejszenia dawek TKI, co istotnie zmniejsza ich efektywność i stwarza ryzyko progresji choroby. Wyraźne skrócenie przerw w leczeniu i poprawę skuteczności terapii u ponad połowy chorych obserwowano w przebiegu badania, w ramach którego do leczenia neutropenii wywołanej IM stosowano granulocytarny czynnik wzrostu (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) [45]. Według doświadczenia autorów, neutropenię wywołaną przez TKI można u większości chorych opanować, podając G-CSF 1–3 razy w tygodniu, co jest zgodne z publikowanymi propozycjami dotyczącymi dawkowania G-CSF w takiej sytuacji [46].

Niedokrwistość rzadko bywa powodem odstawienia TKI ze względu na jej niewielkie nasilenie. W razie wystąpienia ciężkiej niedokrwistości należy przetoczyć odpowiednią ilość koncentratu krwinek czerwonych. Z powodu doniesień o wpływie na dojrzewanie komórek Ph(+) oraz o możliwości selekcji klonów opornych na IM pod wpływem erytropoetycznych czynników wzrostu, ich stosowanie w leczeniu niedokrwistości wywołanej TKI wymaga zachowania szczególnej ostrożności [47, 48]. W przypadku małopłytkowości (< 50 G/l) TKI należy czasowo odstawić, a w przypadku wystąpienia wskazań przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych. W leczeniu TKI powinna obowiązywać zasada stosowania optymalnego leczenia wspomagającego, umożliwiającego pacjentowi przyjmowanie zalecanej dawki leku przez jak najdłuższy czas.

Strategia wyboru dalszego leczenia chorych z opornością na IM lub nietolerancją IM w standardowej dawce

W aktualnych zaleceniach ELN w przypadku wystąpienia oporności na IM w dawce 400 mg na dobę rekomenduje się kilka możliwości modyfika-

cji leczenia. Należy do nich zastosowanie dazatynibu albo nilotynibu, a u chorych, u których doszło do progresji do AP lub BP albo wykryto mutację T315I, przeprowadzenie allo-HSCT. W przypadku nietolerancji na IM należy, według rekomendacji ELN, zastosować dazatynib lub nilotynib [13].

Trzeba podkreślić, że niezwykle istotne jest ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących oceny czasu upływającego do uzyskania poszczególnych rodzajów odpowiedzi, określonych w kryteriach ELN, i odpowiednio wczesne podejmowanie decyzji o modyfikacji dalszego leczenia. Uzasadniają to liczne doniesienia dokumentujące lepsze rokowanie u pacjentów wcześniej uzyskujących optymalną odpowiedź terapeutyczną [49], a tym samym potwierdzające słuszność przyjętych kryteriów ELN [14, 16].

Dokonanie najlepszego wyboru między możliwościami dalszego leczenia powinna wspierać analiza typu i przyczyn pojawiającej się oporności, w tym: biodostępność IM, interakcje z innymi lekami i substancjami, mechanizmy transportu do i z komórki oraz obecność mutacji kinazy ABL1.

Analiza mutacji a wybór leczenia II linii

Oporność na IM w zaawansowanych fazach CML często się wiąże z mutacjami punktowymi domeny kinazowej *ABL1*, jednak u chorych opornych na IM i będących w CP występują one jako przyczyna oporności w mniej niż 50% przypadków [50, 51]. Ich pojawienie się u chorych z CCyR nie zawsze powoduje późniejszy nawrót lub progresję choroby [52, 53]. Niekorzystne znaczenie rokownicze dla przebiegu CML wystąpienia mutacji zlokalizowanych w obrębie pętli P pozostaje przedmiotem kontrowersji [52, 54, 55], natomiast pojawienie się mutacji T315I jest uznanym wskaźnikiem niepowodzenia terapii dostępnymi TKI [50, 52, 56].

Wrażliwość komórek Ph(+) na TKI, obciążonych poszczególnymi mutacjami, badano w warunkach *in vitro*. Wyniki tych testów, z wyjątkiem mutacji T315I, mają jednak ograniczoną przydatność w przewidywaniu odpowiedzi klinicznej na podanie konkretnego TKI [57]. Na podstawie tabel przedstawiających wrażliwość poszczególnych mutacji ABL1 na TKI można się jedynie zorientować, o ile słabszy jest wpływ danego inhibitora na komórki obciążone konkretną mutacją ABL1 w porównaniu z komórkami niezmutowanymi [58].

Pojawienie się nowych mutacji jest także przyczyną wystąpienia oporności na TKI II generacji. Oporność kliniczną na dazatynib wykazują mutacje T315I/A, F317L i V299L [35, 59], natomiast muta-

cje T315I, Y253H/F, E255V/K i F359V wiążą się z wystąpieniem oporności na nilotynib [35, 60].

Wpływ chorób współistniejących na wybór TKI II generacji

Rekomendacje ekspertów ELN nie zawierają zaleceń dotyczących konieczności wybierania inhibitora II generacji zależnie od obecności chorób towarzyszących. Nie ma również, jak dotąd, oficjalnie sformułowanych przeciwwskazań do ich stosowania w zależności od chorób współistniejących, co wynika z braku ugruntowanych danych klinicznych dotyczących tego zagadnienia. Uleganie sugestiom pojedynczych opracowań w tym zakresie stwarza, zdaniem autorów, potencjalne zagrożenie niezastosowania optymalnej terapii u części pacjentów.

W kręgu zainteresowań badawczych pozostają obserwacje dotyczące powiązania częstości działań niepożądanych i czynników związanych ze stopniem zaawansowania CML, występowaniem chorób towarzyszących i innych czynników, w tym wieku i płci pacjenta. W badaniu wysięków opłucnowych u 138 chorych w różnych fazach CML, leczonych dazatynibem, wykazano w analizie wielowariantowej, że na ich pojawianie się w trakcie leczenia mają wpływ: wiek, stężenie hemoglobiny, czas trwania i faza CML, choroba serca w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze i sposób dawkowania leku [61]. W kolejnym tego typu opracowaniu, dotyczącym grupy chorych w różnych fazach CML, ponownie zaobserwowano, że na występowanie wysięków opłucnowych wpływa nadciśnienie, choroba serca w wywiadzie i dawka dazatynibu przekraczająca 100 mg na dobę. Zabrakło jednak precyzyjnego określenia rodzaju chorób serca, a także stopnia i fazy leczenia nadciśnienia uwzględnionych w analizie. Co szczególnie interesujące, wysunięto dodatkowo hipotezę o możliwym immunologicznym mechanizmie ich powstawania [62]. Należy podkreślić, że w powyższych badaniach oceniano łącznie populację chorych we wszystkich fazach CML, otrzymujących różne dawki dazatynibu (15–180 mg/d.), a przytoczona analiza dotyczyła jedynie wpływu badanych czynników na występowanie wysięków opłucnowych, które przy obecnie zalecanym dawkowaniu dazatynibu (100 mg/d.) występują w klinicznie istotnym nasileniu (3. i 4. stopień wg WHO) jedynie u 2% leczonych chorych [38, 43]. W innym badaniu retrospektywnym, oceniającym przyczyny powstawania wysięków opłucnowych, u 662 chorych będących w CP i leczonych dazatynibem stwierdzono, że czynnikami ryzyka ich wystąpienia jest starszy wiek oraz pojawienie się limfocytozy podczas terapii [43]. Badacze zgodnie podkre-

ślają, że powstanie wysięków opłucnowych nie wpływa negatywnie na skuteczność leczenia dazatynibem.

Pozahematologiczne działania niepożądane obserwowane w badaniach dodatkowych podczas leczenia nilotynibem, wśród których najczęstsze to wzrost stężeń bilirubiny, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*), aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*) i lipazy w surowicy krwi, występują rzadko, zwykle nie przekraczają stopni 3. i 4. według WHO oraz mają charakter przejściowy i samoograniczający się w trakcie dalszej terapii, nie wymagają zatem odstawiania lub modyfikacji dawki leku. Istotne wydłużenie odcinka QT (> 500 ms) obserwowano u 0,7% leczonych chorych. Poza wykryciem polimorfizmu genu transferazy glukuronowej, sprzyjającego hiperbilirubinemii, mechanizm tych zaburzeń nie jest znany; nie wiązano go z istniejącymi przed wdrożeniem leczenia nilotynibem dodatkowymi schorzeniami ani nie był przedmiotem odrębnych badań [63].

Postępowanie w przypadku wykrycia mutacji T315I jako przyczyny oporności na TKI

Wystąpienie mutacji T315I ma istotne znaczenie w planowaniu dalszego leczenia chorych z powodu jej całkowitej niewrażliwości na dostępne TKI. Aberracja ta jest wykrywana rzadko, bo u około 2% chorych z mutacją kinazy ABL1 w chwili pojawienia się oporności lub nietolerancji na leczenie [35]. Jej wykrycie stanowi wskazanie do przeprowadzenia allo-HSCT. U osób niekwalifikujących się do transplantacji, oczekujących na dobór dawcy lub wymagających uzyskania mniej zaawansowanego stadium choroby, zalecane jest między innymi rozważenie leczenia eksperymentalnego w ramach badań klinicznych.

Jednym z leków aktywnych wobec komórek z mutacją T315I jest omacetaksyna, stosowana już w Polsce w ramach kontrolowanego badania klinicznego. U części chorych udaje się doprowadzić do przejściowej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej [64]. W przypadku braku możliwości kwalifikacji do badań klinicznych można w tej grupie chorych, zgodnie z doświadczeniem autorów, podjąć próbę chemioterapii (hydroksymocznik lub Ara-C) i IFN- α oraz TKI podawanymi naprzemiennie. Leczenie takie może doprowadzić do zmniejszenia odsetka komórek z mutacją odpowiedzialną za wystąpienie oporności na TKI w mechanizmie tak zwanej deseleksji opornych klonów [64], a tym samym przywrócić czasowo kontrolę nad populacją komórek białaczkowych.

Postępowanie w oporności pierwotnej

W przypadku nieuzyskania CHR po 3 miesiącach leczenia IM w dawce 400 mg na dobę trzeba niezwłocznie zaproponować zastosowanie TKI II generacji i wykonać badanie w celu wykrycia mutacji T315I, gdyż w przypadku jej obecności u chorych kwalifikujących się do allo-HSCT należy rozważyć tę opcję terapeutyczną [13, 65]. Bardzo istotne jest, aby u osób nietolerujących IM zastosować leczenie wspomagające, umożliwiające przyjmowanie zalecanej dawki leku. W razie braku skuteczności takiego postępowania wskazane jest podanie TKI II generacji.

W przypadku toksyczności hematologicznej IM, biorąc pod uwagę siłę hamowania kinazy ABL1 przez TKI II generacji i ich większy zakres terapeutyczny, istnieje szansa na ustalenie takiego dawkowania, które zapewni efekt leczniczy bez wywoływania cytopenii zmuszających do odstawienia inhibitora. Ponadto inhibitory II generacji rzadko wykazują krzyżową nietolerancję w zakresie toksyczności pozahematologicznej.

W razie braku jakiegokolwiek odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach, PCyR po 12 miesiącach lub CCyR po 18 miesiącach leczenia IM najskuteczniejszym postępowaniem, rekomendowanym przez ekspertów ELN, a także w opinii i doświadczeniu autorów, jest zastosowanie TKI II generacji po wykonaniu badania w kierunku mutacji ABL1 [13]. Wskazaniem do allo-HSCT w tej sytuacji, poza wykryciem mutacji T315I, może się także stać wykrycie mutacji w obrębie pętli P, o ile dane o gorszym przeżyciu chorych z tą aberracją zostaną potwierdzone w dalszych badaniach [65].

Postępowanie w oporności wtórnej

W przypadku utraty odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej postępowaniem z wyboru jest zmiana leczenia na TKI II generacji. Jednocześnie należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji oraz badanie HLA u członków rodziny. Poszukiwanie dawcy niespokrewnionego trzeba rozpocząć u chorych z progresją do AP lub BP, obciążonych mutacją T315I lub z opornością hematologiczną na IM.

Pacjenci, którzy utracili CHR lub CCyR w wyniku mutacji T315I, powinni zostać zakwalifikowani do allo-HSCT. Pacjentom bez mutacji lub z mutacją inną niż T315I należy zaproponować leczenie TKI II generacji lub poddanie się allo-HSCT w przypadku progresji do AP lub BP, a także w razie nieskuteczności TKI II generacji (tab. 2). U chorych niebędących kandydatami do allo-HSCT lub z mutacją T315I istnieje wskazanie do próby takiego le-

Tabela 2. Robocza definicja odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji (źródło: [13])**Table 2.** Provisional definition of response to treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors (source: [13])

Czas od rozpoznania (miesiące)*	Odpowiedź suboptimalna	Niepowodzenie	Warunki ostrzeżenia
0	N/A	N/A	Oporność hematologiczna na imatynib, CCA w komórkach Ph(+), nowe mutacje
3	mCyR	Brak CyR, nowe mutacje	Minimalna CyR
6	PCyR	Minimalna CyR, nowe mutacje	mCyR
12	Mniej niż MMoR	Mniej niż PCyR, nowe mutacje	

*Według niektórych autorów interpretowany jako czas od rozpoczęcia leczenia imatynibem; N/A (*not applicable*) — nie dotyczy; CHR (*complete hematological response*) — całkowita remisja hematologiczna; CyR (*cytogenetic response*) — odpowiedź cytogenetyczna, Ph(+) < 95%; mCyR (*minor cytogenetic response*) — mniejsza odpowiedź cytogenetyczna, Ph(+) ≤ 65%; PCyR (*partial cytogenetic response*) — częściowa odpowiedź cytogenetyczna, Ph(+) 1–35%; CCyR (*complete cytogenetic response*) — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MMoR (*major molecular response*) — większa odpowiedź molekularna; CCA (*clonal chromosome abnormalities*) — klonalne zaburzenia cytogenetyczne; Ph — Philadelphia

czenia, jak w przebiegu oporności pierwotnej [13].

Utrata MMoR i wzrost ilości transkryptu BCR-ABL1 jest wskazaniem do badania w kierunku mutacji genu *ABL1*. Jeśli jej przyczyną jest wystąpienie mutacji warunkującej częściową oporność na IM, może to być wskazaniem do zwiększenia dawki tego leku. Jeśli indeks wrażliwości mutacji na TKI świadczy o oporności na IM, należy zastosować TKI II generacji. W pozostałych przypadkach w podjęciu decyzji o sposobie dalszego leczenia może pomóc pomiar stężenia IM w surowicy krwi.

Jedyną metodą stwarzającą szansę na wyleczenie CML jest allo-HSCT. Procedura ta jest jednak obciążona istotną śmiertelnością i dużym ryzykiem powikłań, dlatego obecnie zwykle przeprowadza się ją w przypadkach braku skuteczności farmakoterapii. W leczeniu II rzutu allo-HSCT wykorzystuje u chorych z progresją do AP lub BP, po wykazaniu nieskuteczności TKI II generacji oraz u chorych obciążonych mutacją T315I [13].

Piśmiennictwo

- Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497–1500.
- Groffen J., Stephenson J.R., Heisterkamp N., de Klein A., Bartram C.R., Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984; 36: 93–99.
- Konopka J.B., Watanabe S.M., Witte O.N. An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell* 1984; 37: 1035–1042.
- Shtivelman E., Lifshitz B., Gale R.P., Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985; 315: 550–554.
- Daley G.Q., Van Ette R.A., Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210 *BCR-ABL* gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824–830.
- Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E. i wsp. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of *BCR-ABL1* positive cells. *Nature Med.* 1996; 5: 561–566.
- Druker B.J., Talpaz M., Resta D. i wsp. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1031–1037.
- Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. i wsp. Hematologic and cytogenetic responses to IM mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 645–652.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. i wsp. IM compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
- Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S. i wsp. Long-term benefits of IM (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): the 5-year update from the IRIS study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 6506–6510.
- Hughes T.P., Kaeda J., Branford S. i wsp. Frequency of major molecular responses to IM or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1423–1432.
- Rousselot P., Huguet F., Rea D. i wsp. IM mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
- Baccarani M., Cortes J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.
- Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. i wsp. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with IM whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437–4444.
- Franceschino A., Tornaghi L., Piazza R. i wsp. IM failed to eradicate chronic myeloid leukemia in a patient with minimal residual disease. *Haematologica* 2006; 91 (supl. 6): 14.
- Castagnetti F., Gugliotta G., Palandri F. i wsp. Chronic myeloid leukemia (CML) patients with "suboptimal" response to IM (IM) according to European LeukemiaNet criteria have a poorer outcome with respect to „optimal” responders: A GIMEMA CML WORKING PARTY analysis. *Blood* 2009; 112: (abstrakt 2196).
- Alvarado Y., Kantarjian H., Faderl S. i wsp. Significance of Suboptimal Response to IM, as Defined by the European LeukemiaNet, in Long-Term Outcome for Patients (Pts) with Chronic

- Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Blood* 2007; 110: 1932.
18. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 487–497.
 19. Halpern R., Barghout V., Williams D. Relationship between compliance with IM mesylate and medical costs for patients with CML and GIST. *JCO, ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I.* 2007; 25: 6618.
 20. Larson R.A., Driker B.J., Guilhot F. i wsp. IM pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008; 111: 4022–4028.
 21. le Coutre P., Tassi E., Varella-Garcia M. i wsp. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000; 95: 1758–1766.
 22. Mahon F.X., Deininger M.W., Schultheis B. i wsp. Selection and characterization of *BCR-ABL* positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanism of resistance. *Blood* 2000; 96: 1070–1079.
 23. Apperley J. Part I: mechanisms of resistance to IM in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1018–1029.
 24. Thomas J., Wang L., Clark R.E., Pirmohamed M. Active transport of IM onto and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004; 104: 3739–3745.
 25. White D.L., Saunders V.A., Dang P. i wsp. Most CML patients who have a suboptimal response to IM have low OCT-1 activity: higher doses of IM may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. *Blood* 2007; 110: 4064–4072.
 26. Jordanides N.E., Jorgensen H.G., Holoyake T.L., Mountford J.C. Functional ABCG2 is over-expressed on primary CML CD34(+) cells and is inhibited by IM mesylate. *Blood* 2006; 108: 1370–1373.
 27. Wu J., Meng F., Kong L.Y. i wsp. Association between IM-resistant *BCR-ABL* mutation-negative leukemia and persistent activation of LYN kinase. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 926–939.
 28. Soverini S., Martinelli G., Rosti G. i wsp. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with upfront cytogenetic resistance to IM are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4100–4109.
 29. Shah N.P., Nicoll J.M., Nagar B. i wsp. Multiple *BCR-ABL* kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor IM (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002; 2: 117–125.
 30. Davies A., Giannoudis A., Lucas C.M. i wsp. Unlike IM, nilotinib transport into chronic myeloid leukaemia cells is not dependent on hOCT1 expression. *Br. J. Haematol.* 2008; 141 (supl. 1): 41–42.
 31. Giannoudis A., Davies A., Lucas C.M., Harris R.J., Pirmohamed M., Clark R.E. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter (hOCT1): implications for the treatment of IM-resistant chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 3348–3354.
 32. Donato N.J., Wu J.Y., Stapley J. i wsp. *BCR-ABL* independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood* 2003; 101: 690–698.
 33. Mahon F.X., Hayette S., Lagarde V. i wsp. Lyn kinase overexpression is one of the mechanisms of resistance to nilotinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 11 (abstrakt 3181).
 34. Shah N.P., Tran C., Lee F.Y., Chen P., Norris D., Sawyers C.L. Overriding IM resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.
 35. Deininger M., Mauro M., Matloub Y. i wsp. Prevalence of T315I, dasatinib-insensitive BCR-ABL mutations, and nilotinib-specific resistant mutations at the time of IM resistance in chronic myeloid leukemia (CP-CML) *Blood* 2008; 112: 11 (abstrakt 3236).
 36. Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. i wsp. Dasatinib in IM-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2531–2541.
 37. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H.M. i wsp. Dasatinib Dose-Optimization in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP): Two-Year Data from CA180-034 Show Equivalent Long-Term Efficacy and Improved Safety with 100 Mg Once Daily Dose. *Blood* 2008; 112: 11 (abstrakt 3225).
 38. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H. i wsp. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieved rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to IM. *Haematologica* 2010; 95: 232–240.
 39. Hochhaus A., Kim D.W., Kantarjian H. i wsp. Dasatinib 100 mg once daily for chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) following IM failure: long-term follow-up from study CA180-034. *Haematologica* 2009; 94: (abstrakt 1091).
 40. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. i wsp. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant bcr-abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129–141.
 41. Kantarjian H., Giles F.G., Bhalla K.N.P. i wsp. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with IM resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica* 2009; 94: (abstrakt 627).
 42. Cortes J.E., Kantarjian H., Brümmendorf T. i wsp. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) following resistance or intolerance to IM (IM). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: (abstrakt 6502).
 43. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L., Matloub Y., Sinha R., Cortes J.E. Dasatinib 100 mg Once Daily Minimizes the Occurrence of Pleural Effusion in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase and Efficacy Is Unaffected in Patients who Develop Pleural Effusion. *Cancer* 2010; 1: 377–386.
 44. Kantarjian H., Giles F.G., Bhalla K.N.P. i wsp. Update on IM-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on Nilotinib therapy at 24 months: Clinical Response, Safety, and long-term outcomes. *Blood* 2009; 114: (abstrakt 1129).
 45. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome IM-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004; 100: 2592–2597.
 46. Heim D., Ebnother M., Meyer-Monard S. i wsp. G-CSF for IM-induced neutropenia. *Leukemia* 2003; 17: 805–807.
 47. Uchida M., Watanabe T., Kunitama M. i wsp. Erythropoietin Overcomes IM-Induced Apoptosis and Induces Erythroid Differentiation in TF-1/bcr-abl Cells. *Stem Cell* 2004; 22: 609–616.
 48. Kirschner K., Baltensperger K. Erythropoietin Promotes Resistance Against the Abl Tyrosine Kinase Inhibitor IM (STI571) in K562 Human Leukemia Cells. *Mol. Cancer Res.* 2003; 1: 970–980.
 49. Hughes T.P., Branford S., White D.L. i wsp. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of IM as initial therapy. *Blood* 2008; 112: 3965–3973.
 50. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. i wsp. Contribution of ABL kinase domain mutations to IM resistance in different subsets of

- Philadelphia-positive patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 7374–7379.
51. Ernst T., Erben P., Muller M.C. i wsp. Dynamics of BCR-ABL mutated clones prior to hematologic or cytogenetic resistance to IM. *Haematologica* 2008; 93: 186–192.
 52. Khorashad J.S., Anand M., Marin D. i wsp. The presence of a BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to IM. *Leukemia* 2006; 20: 658–663.
 53. Sherbenou D.W., Wong M.J., Humayun A. i wsp. Mutations of the BCR-ABL-kinase domain occur in a minority of patients with stable complete cytogenetic response to IM. *Leukemia* 2007; 21: 489–493.
 54. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. i wsp. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with IM mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1767–1773.
 55. Nicolini F.E., Corm S., Le Q.H. i wsp. Mutation status and clinical outcome of 89 IM mesylate resistant chronic myelogenous leukemia patients: A retrospective analysis from the French Inter-group of CML. *Leukemia* 2006; 20: 1061–1066.
 56. Soverini S., Iacobucci I., Baccarani M. i wsp. Targeted therapy and the T315I mutation in Philadelphia-positive leukemias. *Haematologica* 2007; 92: 437–439.
 57. Laneuville P., DiLea C., Yin O.Q.P i wsp. Comparative in vitro cellular data alone are insufficient to predict clinical responses and guide the choice of BCR-ABL inhibitor for treating IM-resistant chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 169–171.
 58. Gambacorti-Passerini C., Piazza R., Perini P., Rostagno R., Redaelli S. Reply to P. Laneuville et al. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 172.
 59. Jabbour E., Kantarjian H.M., Jones D. i wsp. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2008; 112: 4839–4841.
 60. Deininger M. Nilotinib. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 4027–4031.
 61. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After IM Failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–3914.
 62. De Lavallade H., Punjalingam S., Milojkovic D. i wsp. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 734–747.
 63. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. i wsp. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following IM resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540–3546.
 64. Hanfstein B., Mueller M.C., Kreil S. i wsp. Dynamics Of Mutant Bcr-Abl Positive Clones After Cessation Of IM Treatment. *Haematologica* 2008; 93: (abstract 0109).
 65. Cortes J., Kantarjian H.M., Kim D.W. i wsp. Efficacy and Safety of Bosutinib (SKI-606) in Patients with Chronic Phase (CP) Ph+ Chronic Myelogenous Leukemia (CML) with Resistance or Intolerance to IM. *Blood* 2008; 112: (abstrakt 1098).